

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: C07C 243/38, C07D 235/30, A61K 31/15, 31/415		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/03973
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	27. Januar 2000 (27.01.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04673		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1999 (06.07.99)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 198 31 710.7 15. Juli 1998 (15.07.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖLZEMANN, Günter [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6b, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE). GOODMAN, Simon [DE/DE]; Mozartweg 8, D-64286 Darmstadt (DE). KESSLER, Horst [DE/DE]; Friedrich-Stoltze-Strasse 53, D-65824 Schwalbach (DE). GIBSON, Christoph [DE/DE]; Barer Strasse 77, D-80799 München (DE). SCHMITT, Jörg, Simon [DE/DE]; Mondstrasse 3, D-81543 München (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
(54) Title: DIACYLHYDRAZINE DERIVATIVES AS INTEGRIN INHIBITORS			
(54) Bezeichnung: DIACYLHYDRAZINDERIVATE ALS INTEGRIN-INHIBITOREN			
<div style="text-align: right;">(I)</div>			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to compounds of formula (I), wherein X, Y, Z, R¹ and R² have the meanings cited in claim 1, and to the salts and solvates thereof. Said compounds can be used as integrin inhibitors, especially in the prophylaxis and treatment of circulatory diseases, thrombosis, cardiac infarctions, coronary heart diseases, arteriosclerosis, in pathological processes that are maintained or propagated by angiogenesis and in tumor therapy.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Verbindungen der Formel (I), worin X, Y, Z, R¹ und R² die in Anspruch (1) angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Salze und Solvate, können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden und in der Tumorthherapie verwendet werden.</p>			

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

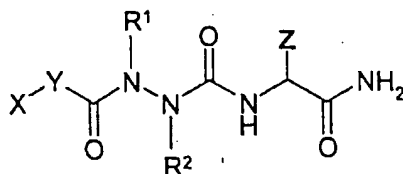
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

DIACYLHYDRAZINDERIVATE ALS INTEGRIN-INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



5

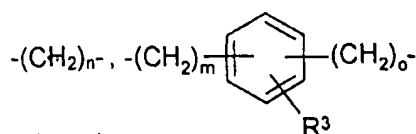
10

worin

X H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH-, A-C(=NH)-NH-, Het¹- oder Het¹-NH-,

15

Y



-(CH₂)₅-CH(R⁴)-(CH₂)₁- oder -(CH₂)_p-Het²-(CH₂)_q-,

20

Z

-(CH₂)_r-R⁵,

R¹, R²

jeweils unabhängig voneinander H oder A,

25

R³H, F, Cl, Br, A, OA oder OCF₃,R⁴

unsubstituiertes oder durch F, Cl, Br, A, OA oder OCF₃ substituiertes Phenyl,

30

R⁵COOH, COOA, CONH₂, SO₃H, PO₃H₂ oder Tetrazolyl,Het¹

einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch NH₂ substituiert sein kann,

35

Het²

einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 2 -

oder zweifach durch F, Cl, Br, A, OA oder OCF_3 substituiert sein kann,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

m, o, p, q,

r, s, t jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4 oder 5

bedeuten,

sowie deren Salze und Solvate.

Teilweise ähnliche Verbindungen sind z.B. aus US 5,741,796 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_V -, β_3 - oder β_5 -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z. B. die Bindung von Fibrinogen an den β_3 -Integrinrezeptor. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$ sowie $\alpha_V\beta_6$ und $\alpha_V\beta_8$, insbesondere wurden potente selektive Inhibitoren des Vitronektinrezeptors $\alpha_V\beta_3$ gefunden.

Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 3 -

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) beschrieben.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbindungen können die Bindung von Metallproteinasen an Integrine hemmen und so verhindern, daß die Zellen die enzymatische Aktivität der Proteinase nutzen können. Ein Beispiel ist in der Hemmbarkeit der Bindung von MMP-2- (matrix-Metallo-Proteinase-2-) an den Vitronectin-Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ durch ein Cyclo-RGD-Peptid zu finden, wie in P.C. Brooks et al., Cell 85, 683-693 (1996) beschrieben.

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen,

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 4 -

5 osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, Multiplesklerose, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

10 Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden.
Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P.Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

15 Da die Verbindungen der Formel I Inhibitoren der Fibrinogenbindung und damit Liganden der Fibrinogenrezeptoren auf Blutplättchen darstellen, können sie als Diagnostika zur Detektion und Lokalisierung von Thromben im vaskulären System *in vivo* verwendet werden, sofern sie beispielsweise durch einen radioaktiven oder UV-detektierbaren Rest substituiert werden.

20 Die Verbindungen der Formel I können als Inhibitoren der Fibrinogenbindung auch als wirksame Hilfsmittel zum Studium des Metabolismus von Blutplättchen in unterschiedlichen Aktivierungsstadien oder von intrazellulären Signalmechanismen des Fibrinogenrezeptors verwendet werden. Die detektierbare Einheit eines einzubauenden "Labels", z.B. eine Isotopenmarkierung durch ^3H , erlaubt es, nach Bindung an den Rezeptor, die genannten Mechanismen zu untersuchen.

30

Es bedeuten nachstehend:

Ac	Acetyl
Asp	Asparaginsäure
35 Aza-Gly	$\text{H}_2\text{N-NH-COOH}$
BOC	tert.-Butoxycarbonyl

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 5 -

	CBZ oder Z	Benzyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DCM	Dichlormethan
	DIPEA	Diisopropylethylamin
5	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	Gly	Glycin
10	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
15	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	NMP	N-Methylpyrrolidon
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	OBzl	Benzylester
	OtBu	tert.-Butylester
20	Oct	Octanoyl
	OMe	Methylester
	OEt	Ethylester
	Pbf	2,2,4,6,7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl-
	POA	Phenoxyacetyl
25	Sal	Salicyloyl
	TBTU	O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat
	TFA	Trifluoressigsäure
	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

30

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 6 -

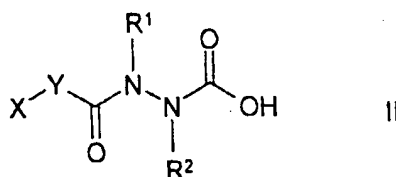
In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Solvate bedeutet Additionsverbindungen der Verbindungen der Formel I mit inerten Lösungsmitteln. Solvate bedeutet z.B. Mono- oder Dihydrat oder eine Additionsverbindung mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

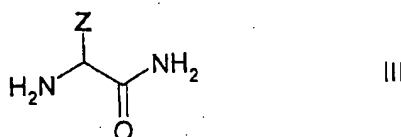
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II,



worin X, Y, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und worin freie Aminogruppen durch eine geeignete Aminoschutzgruppe geschützt sind,

mit einer Verbindung der Formel III



WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 7 -

worin Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und worin eine freie Hydroxylgruppe durch eine geeignete Hydroxylschutzgruppe geschützt ist,

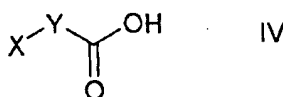
5 umsetzt,

und anschließend die Schutzgruppen entfernt,

oder

10

b) eine Verbindung der Formel IV,

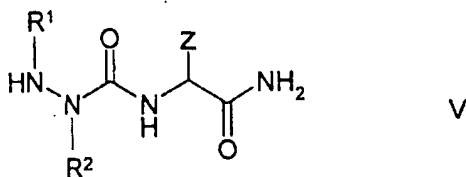


15

worin X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und worin freie Aminogruppen durch eine geeignete Aminoschutzgruppe geschützt sind,

20

mit einer Verbindung der Formel V



25

worin R^1 , R^2 und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und worin eine freie Hydroxylgruppe durch eine geeignete Hydroxylschutzgruppe geschützt ist,

30

umsetzt,

und anschließend die Schutzgruppen entfernt;

oder

35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 8 -

c) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

5 und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

10 In den vorstehenden Formeln steht Alkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

15 Alkylen bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen.

20 Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluy, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbo-benzoyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

R^1 bedeutet vorzugsweise H oder A, insbesondere H oder Me.

R^2 bedeutet vorzugsweise H, ferner auch Methyl.

25

OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy, ferner auch Pentyloxy oder Hexyloxy.

30 R^4 bedeutet vorzugsweise durch unsubstituiertes oder einfach durch F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy oder OCF_3 substituiertes Phenyl und bedeutet vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethoxyphenyl.

35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 9 -

R⁵ bedeutet vorzugsweise COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, COO(t-butyl), CONH₂, PO₃H₂, SO₃H oder Tetrazolyl.

5 Het¹ ist vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch NH₂ substituiertes 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-
10 oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 1H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl oder 1,8-Naphthyridin-7-yl.
Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert
15 sein.

Het¹ kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-
20 oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridin-7-yl.
25 yl.

Het² ist vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach durch F, Cl, Br, A, OA oder OCF₃ substituiertes 2,3-, 2,4- 2,5- oder 3,4-Thienyl, 2,3-, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Pyrrolyl, 2,4-, 2,5- oder 4,5-Imidazolyl, 2,3-, 2,4-, 2,6- oder 3,5-Pyridyl, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 4,5- oder 5,6-Pyrimidinyl.
30

n bedeutet vorzugsweise 2,3,4,5 oder 6, ferner auch 0,1,7 oder 8; ganz besonders bevorzugt bedeutet n 3, 4 oder 5.

m und o bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander, 0,1 oder 2, ganz besonders bevorzugt bedeuten sie 0.
35

s und t bedeuten vorzugsweise 1 oder 2.

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 10 -

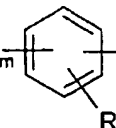
p und q bedeuten vorzugsweise 0 oder 1, besonders bevorzugt 0.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten

5 Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und

10 worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia) X $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ bedeutet,

in Ib) Y $-(\text{CH}_2)_m-$  $-(\text{CH}_2)_o-$ bedeutet,

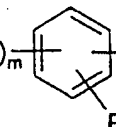
15

in Ic) Z $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ bedeutet,

20 in Id) X $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$, $\text{A}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ oder $\text{Het}^1-\text{NH}-$ bedeuten,

in Ie) X $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ oder $\text{Het}^1-\text{NH}-$,
 R^1 und R^2 H
 25 bedeuten,

in If) X $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ oder $\text{Het}^1-\text{NH}-$,

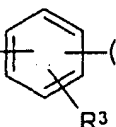
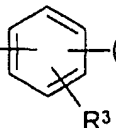
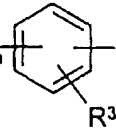
Y $-(\text{CH}_2)_m-$  $-(\text{CH}_2)_o-$
 30
 oder $-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_t-$
 bedeuten,

35 in Ig) X $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ oder $\text{Het}^1-\text{NH}-$,

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

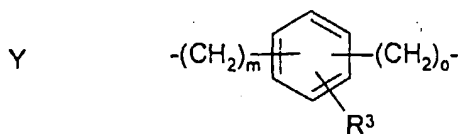
- 11 -

		Y	$-(CH_2)_m-$  $-(CH_2)_o-$
5		Z	oder $-(CH_2)_s-CH(R^4)-(CH_2)_l-$
		bedeuten,	$-CH_2-COOH$
	in lg)	X	$H_2N-C(=NH)-NH-$ oder Het^1-NH-
10		Y	$-(CH_2)_m-$  $-(CH_2)_o-$
		Z	oder $-(CH_2)_s-CH(R^4)-(CH_2)_l-$
15		R^4	$-CH_2-COOH$, unsubstituiertes oder durch Cl substituiertes Phenyl
		bedeuten,	
20	in lh)	X	$H_2N-C(=NH)-NH-$, $A-C(=NH)-NH-$ oder Het^1-NH-
		Y	$-(CH_2)_m-$  $-(CH_2)_o-$
25		Z	$-(CH_2)_s-CH(R^4)-(CH_2)_l-$ oder $-(CH_2)_p-Het^2-(CH_2)_q-$
		R^4	$-CH_2-COOH$, unsubstituiertes oder durch Cl substituiertes Phenyl,
30		Het^1	unsubstituiertes oder einfach durch NH_2 substitu- iertes Benzimidazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indolyl oder Naphthyridyl,
		s und t	1,
		m, o, p, q	0 oder 1
35		bedeuten,	
	in li)	X	$H_2N-C(=NH)-NH-$ oder Het^1-NH-

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 12 -



- 5 Z Pyridin-2,5-diyl oder $-(CH_2)_8-CH(R^4)-(CH_2)_7-$
 R⁴ $-CH_2-COOH$,
 unsubstituiertes oder durch Cl substituiertes
 Phenyl,
 10 Het¹ unsubstituiertes oder einfach durch NH₂ substitu-
 iertes Benzimidazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl,
 Piperidinyl, Piperazinyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indolyl
 oder Naphthyridyl,
 s und t 1,
 m und o 0
 15 bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
 stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
 wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
 20 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) be-
 schrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genan-
 nten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von
 an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch ma-
 chen.

25 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
 so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
 weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

30 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise unter den Bedingungen
 einer Peptidsynthese erhalten werden. Dabei arbeitet man zweckmäßig
 nach üblichen Methoden der Peptidsynthese, wie sie z.B. in Houben-Weyl,
 1.c., Band 15/II, Seite 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

35 So können Verbindungen der Formel I erhalten werden, indem man eine
 Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt,

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 13 -

und anschließend die Schutzgruppen entfernt.

5

Die Verbindungen der Formel I können ebenfalls erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V umsetzt, und anschließend die Schutzgruppen entfernt.

10

Die Kupplungsreaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydrierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie DCCI oder EDCI, ferner z.B. Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, in Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart dieser Lösungsmittel, bei

15

Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°. Um die intramolekulare Cyclisierung vor der intermolekularen Peptidbindung zu fördern, ist es zweckmäßig, in verdünnten Lösungen zu arbeiten.

20

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen.

25

Anstelle von Verbindungen der Formel II und/oder IV können auch Derivate von Verbindungen der Formel II und/oder IV, vorzugsweise eine voraktivierte Carbonsäure, oder ein Carbonsäurehalogenid, ein symmetrisches oder gemischtes Anhydrid oder ein Aktivester eingesetzt werden. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

30

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

35

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bei Verwendung eines Carbonsäurehalogenids in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 14 -

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

5

Die direkten Vorstufen der Verbindungen der Formel I können auch z.B. nach Merrifield (Angew. Chem. 97, 801-812 1985) an einer festen Phase, einem quellfähigen Polystyrolharz, aufgebaut werden.

10

Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

15

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH_2 -Gruppe eine NHR' -Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.

20

25

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine $\text{R}''\text{O}$ -phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

30

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

35

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 15 -

5 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er um-

10 schließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

15

20 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

25

30 Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

35 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit an-

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 16 -

deren starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als
5 inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA
10 wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

15

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

20

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen
25 sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10
30 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

35

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 17 -

men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropanol-ammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

35

WO 00/03973

- 18 -

PCT/EP99/04673

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

- 5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.
- 25 Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.
- 30

- Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrininhhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen,
- 35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 19 -

Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

5 Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden auch Verwendung bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, insbesondere bei Tumoren oder rheumatoider Arthritis.

10 Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden
15 Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

25 Ferner können die Verbindungen der Formel I als Integrinliganden zur Herstellung von Säulen für die Affinitätschromatographie zur Reindarstellung von Integrinen verwendet werden.
Der Ligand, d.h. eine Verbindung der Formel I, wird dabei über eine Ankerfunktion, z.B. die Carboxygruppe von Asp, an einen polymeren Träger kovalent gekuppelt.

30 Als polymere Trägermaterialien eignen sich die an sich in der Peptidchemie bekannten polymeren festen Phasen mit vorzugsweise hydrophilen Eigenschaften, beispielsweise quervernetzte Polyzucker wie Cellulose, Sepharose oder Sephadex^R, Acrylamide, Polymer auf Polyethylen-
35 glykolbasis oder Tentakelpolymere^R.

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 20 -

Die Herstellung der Materialien für die Affinitätschromatographie zur Integrinreinigung erfolgt unter Bedingungen wie sie für die Kondensation von Aminosäuren üblich und an sich bekannt sind.

- 5 Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.
- 10
- 15

- 20 Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

- 25 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: n-Butanol/Essigsäure/Wasser 3:1:1 (A), Chloroform/Methanol 9:1 (B)
- 30

- RT = Retentionszeit (Minuten) bei HPLC in den folgenden Systemen:
Säule: Nucleosil-5-C₁₈-Säule (250 x 4; 5 μ m);
Als Eluenten kamen Gradienten aus Acetonitril (B) mit 0,1 % TFA und
35 Wasser (A) mit 0.1 % TFA zum Einsatz (Angaben jeweils in Volumenpro-

WO 00/03973

- 21 -

PCT/EP99/04673

zent Acetonitril). Retentionszeit R_t wurde bei einem Fluß von 1 ml/min. ermittelt

Detektion bei 220 und 254 nm.

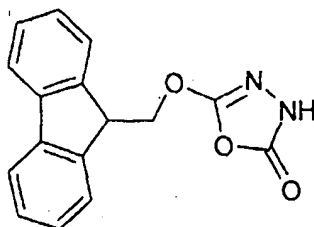
- 5 Die Trennung der Diastereomeren erfolgt vorzugsweise unter den angegebenen Bedingungen.

Massenspektrometrie (MS): ESI (Elektrospray-Ionisation) $(M+H)^+$

10 Beispiel 1

1. 5-(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on:

Zu einer Lösung von 995 mg Hydrazincarboxylsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester in 40 ml Dichlormethan und 40 ml gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung gibt man 2 Äquivalente Phosgen (1,89M in Toluol; 4,2 ml).
15 Nach 15 Minuten Rühren wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält 5-(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on ("A")



- 20 58 mg; IR (KBr): 3300s, 1780s, 1650s, 1451m, 1426m, 1347m, 1224m, 918m, 758w, 740m cm⁻¹.

2. Harzgebundenes Asp(OtBu)-NH₂ ("B"):

- 1,86 g 4-(4-(1-(9-Fluorenylmethoxycarbonylamino)ethyl)-2-methoxy-5-nitrophenoxy)buttersäure-R-TentaGel-Harz (0,18 mmol Photolinker/g Harz)
30 wurde in 20 ml DMF gewaschen und zweimal mit 15 ml 20% Piperidin in DMF entschützt. Nach Waschen mit DMF wurde das Harz mit einer Lösung aus 0,27 g Fmoc-Asp(OtBu)-OH, 0,1 g HOBt, 0,211 g TBTU in 6 ml DMF versetzt. Man gibt 0,22 ml DIPEA zu (bis zu pH 7) und schüttelt 1
35 Stunde bei RT. Man wäscht mit DMF (6 x 20 ml) und entschützt zweimal mit 15 ml 20% Piperidin in DMF. Man wäscht mit DMF (5 x 20 ml), Metha-

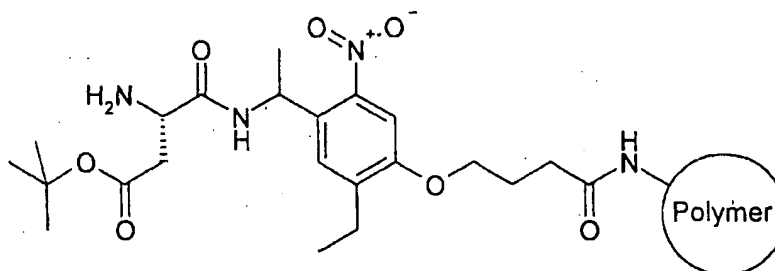
WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 22 -

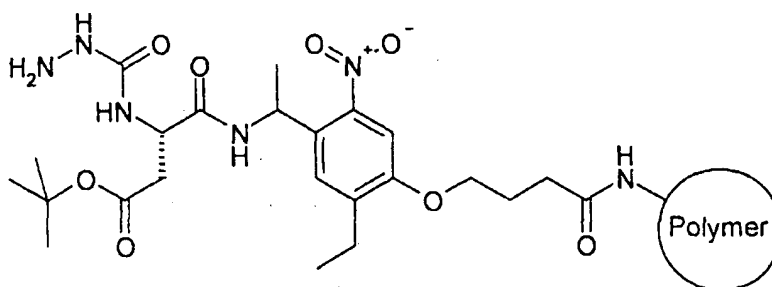
5
10
15
20
25
30
35

mol (3 x 20 ml) und Diethylether (2 x 20 ml) und trocknet das Harz anschließend



3. Harzgebundenes Aza-Gly-Asp(OtBu)-NH₂ ("C"):

1,12 g "B" wird mit DCM (3 x 7 ml) gewaschen und mit einer Lösung aus 0,176 g "A" in 5 ml DCM versetzt und 1 Stunde geschüttelt. Man wäscht mit DCM (5 x 7 ml), NMP (5 x 7 ml), DMF (3 x 7 ml) und entschützt zweimal mit 7 ml 20% Piperidin in DMF. Man wäscht mit DMF (5 x 7 ml), Methanol (3 x 7 ml) und Diethylether (2 x 7 ml) und trocknet das Harz anschließend



4. (3S)-3-[4-(3-Guanidinobenzoyl)-semicarbazido]-succinamidsäure:

0,349 g "C" wird mit NMP (5 x 5 ml) und DMF (1 x 5 ml) gewaschen und mit einer Lösung aus 53 mg 3-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-benzoesäure, 56 mg HATU und 0,24 ml Collidin in 1,5 ml DMF versetzt und 1 Stunde gerührt. Man wäscht und entschützt wie beschrieben.

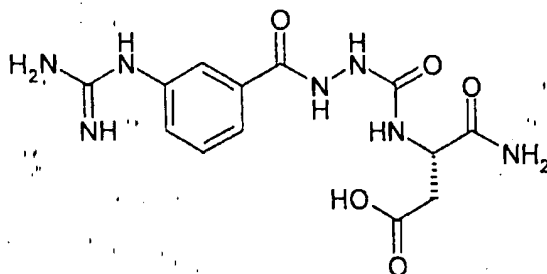
WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 23 -

Das Harz wird anschließend mit einer Lösung aus 0,24 g N,N'-bis-BOC-1-guanylpirazol ("D") in 2 ml Chloroform versetzt und 16 Stunden bei 50° belassen. Man wäscht mit DCM, Methanol und Diethylether.

5 Zur Abspaltung der BOC-Gruppen wird das Harz mit einem Gemisch aus 95% TFA und 5% H₂O (5 ml) 1 Stunde geschüttelt. Man wäscht mit DCM, Pyridin in DCM, DCM, Methanol und Diethylether. Zum Abspalten wird das Harz in einem 1:1 Gemisch ACN/H₂O (6 ml) in einer Kunststoffspritze suspendiert, mit einem Magnetrührer langsam gerührt und 8 Stunden mit einer TQ 150 Quecksilbertauchlampe bestrahlt. Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung mit semipräparativer HPLC ergibt (3S)-3-[4-(3-Guanidinobenzoyl)-semicarbazido]-succinamidsäure, Trifluoracetat



4,8 mg; R_t = 10,8 (0 → 20, B in A, 30 min.); MS (ESI) 352 [M+H]⁺.

Beispiel 2

25 1 Moläquivalent N,N'-bis-BOC-1-guanylpirazol und 1 Moläquivalent (3S)-3-[4-(3-Aminobenzoyl)-semicarbazido]-succinamid-t-butylester [erhältlich durch Umsetzung von 3-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-benzoesäure mit Aza-Gly-Asp(OtBu)-NH₂ und anschließender Abspaltung der Fmoc-Gruppe] werden in Chloroform 10 Stunden bei 40° gerührt. Man

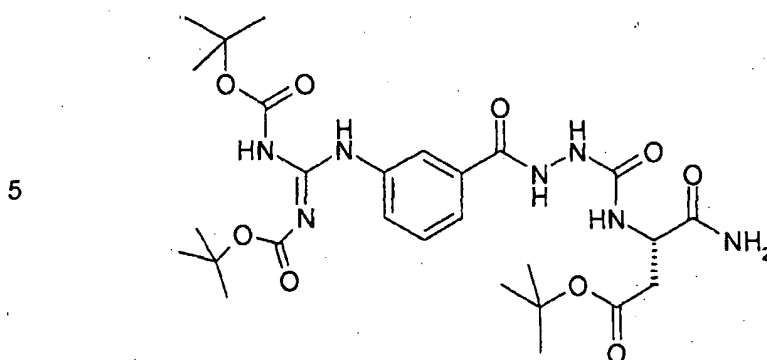
30 arbeitet wie üblich auf und erhält (3S)-3-[4-(3-(N,N'-bis-BOC-guanidyl)-benzoyl)-semicarbazido]-succinamid-t-butylester

35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 24 -



15 Zur Abspaltung der BOC-Gruppen und zur Spaltung des t-Butylesters wird die Verbindung in einem Gemisch aus 95% TFA und 5% H₂O 10 Minuten gerührt. Man nimmt in DCM auf, arbeitet wie üblich auf und erhält (3S)-3-[4-(3-Guanidinobenzoyl)-semicarbazido]-succinamidsäure.

Beispiel 3

20 1 Moläquivalent N,N'-bis-BOC-1-guanylbenzoesäure, 1 Moläquivalent Aza-Gly-Asp(OtBu)-NH₂ und ein Moläquivalent HATU werden in Chloroform 10 Stunden bei 30° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält (3S)-3-[4-(3-(N,N'-bis-BOC-guanidyl)-benzoyl)-semicarbazido]-succinamid-t-butylester.

25 Zur Abspaltung der BOC-Gruppen und zur Spaltung des t-Butylesters wird die Verbindung in einem Gemisch aus 95% TFA und 5% H₂O 10 Minuten gerührt. Man nimmt in DCM auf, arbeitet wie üblich auf und erhält (3S)-3-[4-(3-Guanidinobenzoyl)-semicarbazido]-succinamidsäure.

Beispiel 4

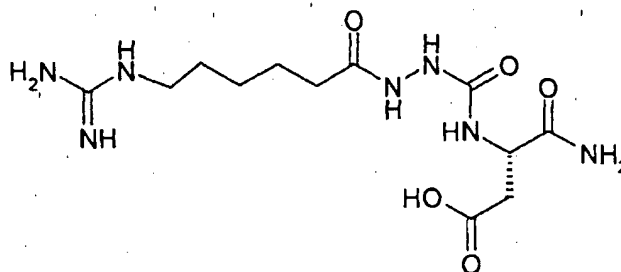
30 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 336 mg "C" mit 49 mg 5-(Fmoc-amino)-pentansäure, Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, Umsetzung mit 35 mg "D", anschließender Abspaltung der BOC-Schutzgruppen mit TFA und Spaltung vom Harz die Verbindung (3S)-3-[4-(5-Guanidinopentanoyl)-semicarbazido]-succinamidsäure

35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 25 -



6.0 mg; $R_f = 10,6$ (0 → 30, B in A, 30 min.); MS (ESI) 332.

10 Analog erhält man durch stufenweise Umsetzung von "C"

mit 4-(Fmoc-amino)-3-methoxy-benzoesäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

15 (3S)-3-[4-(4-Guanidino-3-methoxy-benzoyl)-semicarbazido]-succinamic acid, MS (ESI) 382;

mit 2-(Fmoc-amino)-pyridin-5-carbonsäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

20 (3S)-3-[4-(2-Guanidino-pyridin-5-carbonyl)-semicarbazido]-succinamic acid, MS (ESI) 353.

Analog erhält man durch stufenweise Umsetzung von harzgebundenem Aza-N'-Me-Gly-Asp(OtBu)-NH₂

25 mit 5-(Fmoc-amino)-pentansäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

(3S)-3-[4-(5-Guanidinopentanoyl)-4-methyl-semicarbazido]-succinamic acid, MS (ESI) 346;

mit 3-(Fmoc-amino)-benzoesäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

30 (3S)-3-[4-(3-Guanidinobenzoyl)-4-methyl-semicarbazido]-succinamic acid, MS (ESI) 366;

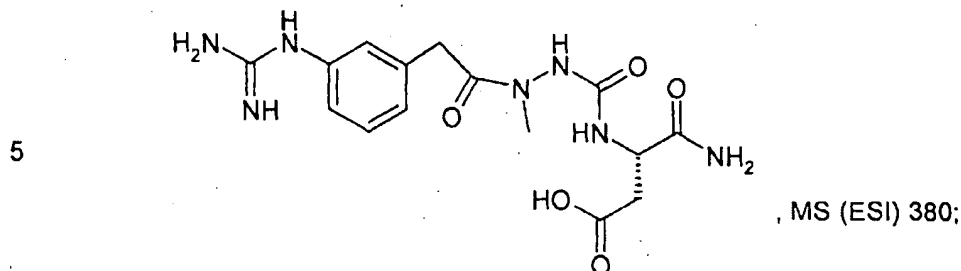
mit 3-(Fmoc-Amino)-phenylethansäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

35 (3S)-3-[4-(3-Guanidinophenylacetyl)-4-methyl-semicarbazido]-succinamic acid

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 26 -



10 mit 3-(Fmoc-Aminomethyl)-benzoesäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

(3S)-3-[4-(3-Guanidinomethylbenzoyl)-4-methyl-semicarbazido]-succinamidsäure, MS (ESI) 380;

15 mit 4-(Fmoc-Amino)-benzoesäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

(3S)-3-[4-(4-Guanidinobenzoyl)-4-methyl-semicarbazido]-succinamidsäure, MS (ESI) 366.

20 Analog erhält man durch stufenweise Umsetzung von harzgebundenem Aza-N-Me-Gly-Asp(OtBu)-NH₂

mit 5-(Fmoc-amino)-pentansäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

(3S)-3-[4-(5-Guanidinopentanoyl)-3-methyl-semicarbazido]-succinamidsäure,

25 mit 3-(Fmoc-amino)-benzoesäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

(3S)-3-[4-(3-Guanidinobenzoyl)-3-methyl-semicarbazido]-succinamidsäure,

30 mit 3-(Fmoc-Amino)-phenylelessigsäure und "D" sowie Abspaltung vom Harz

(3S)-3-[4-(3-Guanidinophenylacetyl)-3-methyl-semicarbazido]-succinamidsäure.

Beispiel 5

35

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "C"

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

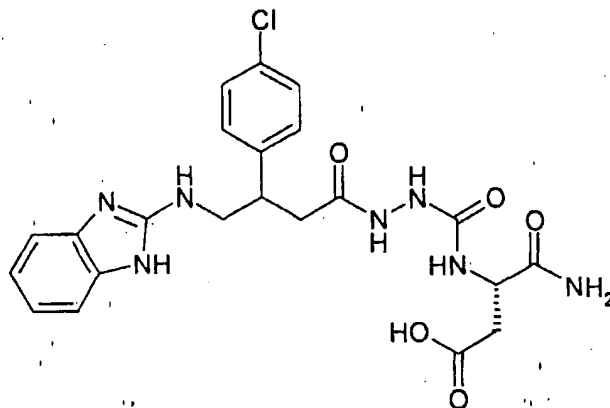
- 27 -

mit 4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)-3-(4-chlorophenyl)-buttersäure
(3S)-3-{4-[4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)-3-(4-chlorophenyl)-
butanoyl]-semicarbazido}-succinamidsäure

5

10

15



mit 4-(2-Pyridylamino)-3-(4-chlorophenyl)-buttersäure
(3S)-3-{4-[4-(2-Pyridylamino)-3-(4-chlorophenyl)-butanoyl]-
semicarbazido}-succinamidsäure,

20

mit 3-Chlor-5-(2-pyridylamino)-benzoesäure
(3S)-3-{4-[3-chlor-5-(2-pyridylamino)-benzoyl]-semicarbazido}-
succinamidsäure,

25

mit 3-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)-benzoesäure
(3S)-3-{4-[3-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)-benzoyl]-semicarbazido}-
succinamidsäure,

30

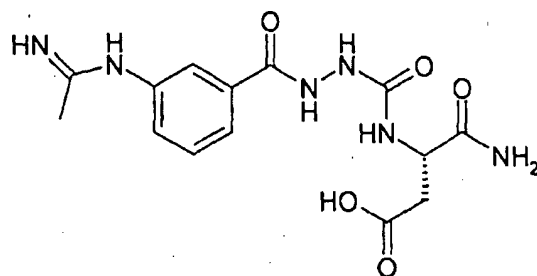
mit 3-Acetimidoylbenzoesäure
(3S)-3-{4-[3-Acetimidoyl-benzoyl]-semicarbazido}-succinamidsäure,

35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 28 -



5

10

15

20

25

30

35

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 29 -

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 30 -

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (et-
25 wa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

35

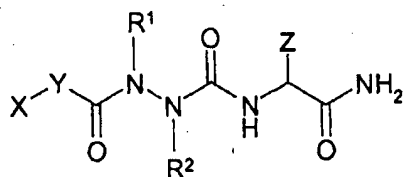
WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 31 -

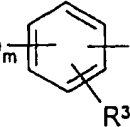
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

X H₂N-C(=NH)-, H₂N-C(=NH)-NH-, A-C(=NH)-NH-, Het¹-
oder Het¹-NH-,

Y -(CH₂)_n-, -(CH₂)_m--(CH₂)_o-,
-(CH₂)₅-CH(R⁴)-(CH₂)_t- oder -(CH₂)_p-Het²-(CH₂)_q-,

Z -(CH₂)_r-R⁵,

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R³ H, F, Cl, Br, A, OA oder OCF₃,

R⁴ unsubstituiertes oder durch F, Cl, Br, A, OA oder OCF₃
substituiertes Phenyl,

R⁵ COOH, COOA, CONH₂, SO₃H, PO₃H₂ oder Tetrazolyl,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4
N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach
durch NH₂ substituiert sein kann,

Het² einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus
mit 1 bis 4 N- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 32 -

oder ein- oder zweifach durch F, Cl, Br, A, OA oder OCF₃ substituiert sein kann,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

m, o, p, q,

r, s, t jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4 oder 5

bedeuten,

sowie deren Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1,

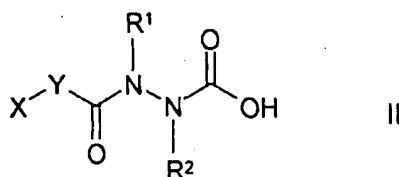
a) (3S)-3-[4-(3-Guanidinobenzoyl)-semicarbazido]-succinamidsäure;

b) (3S)-3-[4-(5-Guanidinopentanoyl)-semicarbazido]-succinamid-säure;

sowie deren Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II,



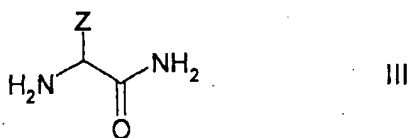
worin X, Y, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und worin freie Aminogruppen durch eine geeignete Aminschutzgruppe geschützt sind,

WO 00/03973

- 33 -

PCT/EP99/04673

mit einer Verbindung der Formel III



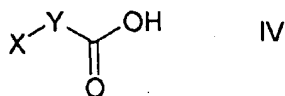
10 worin Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und worin eine freie Hydroxylgruppe durch eine geeignete Hydroxylschutzgruppe geschützt ist,

umsetzt,

und anschließend die Schutzgruppen entfernt,

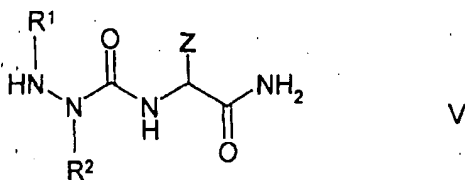
15 oder

b) eine Verbindung der Formel IV,



25 worin X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und worin freie Aminogruppen durch eine geeignete Aminoschutzgruppe geschützt sind,

mit einer Verbindung der Formel V



35 worin R¹, R² und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und worin eine freie Hydroxylgruppe durch eine geeignete Hydroxylschutzgruppe geschützt ist,

umsetzt,

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 34 -

und anschließend die Schutzgruppen entfernt;

oder

5

c) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

10

und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

15

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

20

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

25

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Integrininhhibitoren zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

30

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden.

35

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung ei-

WO 00/03973

PCT/EP99/04673

- 35 -

nes Arzneimittels zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

- 5 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

10

15

20

25

30

35

In International Application No.
"PCT/EP 99/04673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C243/38 C07D235/30 A61K31/15 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 693 486 A (ROHM UND HAAS COMPANY) 24 January 1996 (1996-01-24) page 2	1,5
A	EP 0 602 794 A (ROHM AND HAAS COMPANY) 22 June 1994 (1994-06-22) page 2	1,5
A	WO 97 26250 A (MERCK & CO. INC.) 24 July 1997 (1997-07-24) page 182 -page 213; claims 1-27	1,5
A	WO 94 14775 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 7 July 1994 (1994-07-07) the whole document	1,5
	-/-	

Y Further documents are listed in the continuation of box C.

Y Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

7. document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"A document of particular relevance to the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer _____

Kyrjakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/04673

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91 05562 A (RORER INTERNATIONAL) 2 May 1991 (1991-05-02) the whole document	1, 5

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04673

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 693486	A	24-01-1996	US 5482962 A	09-01-1996
			AU 690990 B	07-05-1998
			AU 2490495 A	01-02-1996
			BR 9503404 A	27-02-1996
			CA 2154411 A	23-01-1996
			CN 1119182 A	27-03-1996
			HU 73160 A	28-06-1996
			JP 8081433 A	26-03-1996
			TR 960778 A	21-10-1996
			ZA 9506068 A	22-01-1996
EP 602794	A	22-06-1994	US 5530028 A	25-06-1996
			US 5344958 A	06-09-1994
			AT 179166 T	15-05-1999
			AU 683224 B	06-11-1997
			AU 5063593 A	02-06-1994
			BG 98232 A	28-02-1995
			BR 9304789 A	05-07-1994
			CA 2103110 A	24-05-1994
			CN 1088572 A, B	29-06-1994
			CN 1182075 A	20-05-1998
			CN 1176251 A	18-03-1998
			CN 1176245 A	18-03-1998
			DE 69324552 D	27-05-1999
			EP 0729934 A	04-09-1996
			EP 0729953 A	04-09-1996
			ES 2130232 T	01-07-1999
			GR 3030029 T	30-07-1999
			HR 931427 A	30-06-1996
			HU 75039 A	28-03-1997
			IL 107533 A	26-01-1999
			JP 7165508 A	27-06-1995
			NZ 250170 A	22-08-1997
			NZ 280487 A	26-02-1998
			JP 6199763 A	19-07-1994
			PL 301144 A	30-05-1994
			SI 9300607 A	30-06-1994
			TR 28873 A	04-08-1997
			TR 28858 A	06-08-1997
			TR 28830 A	23-09-1996
			ZA 9308613 A	24-05-1994
WO 9726250	A	24-07-1997	AU 1699097 A	11-08-1997
			CA 2242877 A	24-07-1997
			EP 0880511 A	02-12-1998
			US 5952306 A	14-09-1999
WO 9414775	A	07-07-1994	EP 0677043 A	18-10-1995
			JP 8505846 T	25-06-1996
			US 5726192 A	10-03-1998
WO 9105562	A	02-05-1991	US 5051405 A	24-09-1991
			AU 6883791 A	16-05-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04673

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07C243/38 C07D235/30	A61K31/15 A61K31/415
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07C C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 693 486 A (ROHM UND HAAS COMPANY) 24. Januar 1996 (1996-01-24) Seite 2	1,5
A	EP 0 602 794 A (ROHM AND HAAS COMPANY) 22. Juni 1994 (1994-06-22) Seite 2	1,5
A	WO 97 26250 A (MERCK & CO. INC.) 24. Juli 1997 (1997-07-24) Seite 182 -Seite 213; Ansprüche 1-27	1,5
A	WO 94 14775 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 7. Juli 1994 (1994-07-07) das ganze Dokument	1,5
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" literarisches Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetilgt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Beratung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
22. Dezember 1999		11/01/2000
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 661 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Kyriakakou, G

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ständiges Alderzeichen

PCT/EP 99/04673

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 91 05562 A (RORER INTERNATIONAL) 2. Mai 1991 (1991-05-02) das ganze Dokument	1,5

Formblatt PCT/BA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/04673

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 693486 A	24-01-1996	US 5482962 A	09-01-1996
		AU 690990 B	07-05-1998
		AU 2490495 A	01-02-1996
		BR 9503404 A	27-02-1996
		CA 2154411 A	23-01-1996
		CN 1119182 A	27-03-1996
		HU 73160 A	28-06-1996
		JP 8081433 A	26-03-1996
		TR 960778 A	21-10-1996
		ZA 9506068 A	22-01-1996
EP 602794 A	22-06-1994	US 5530028 A	25-06-1996
		US 5344958 A	06-09-1994
		AT 179166 T	15-05-1999
		AU 683224 B	06-11-1997
		AU 5063593 A	02-06-1994
		BG 98232 A	28-02-1995
		BR 9304789 A	05-07-1994
		CA 2103110 A	24-05-1994
		CN 1088572 A, B	29-06-1994
		CN 1182075 A	20-05-1998
		CN 1176251 A	18-03-1998
		CN 1176245 A	18-03-1998
		DE 69324552 D	27-05-1999
		EP 0729934 A	04-09-1996
		EP 0729953 A	04-09-1996
		ES 2130232 T	01-07-1999
		GR 3030029 T	30-07-1999
		HR 931427 A	30-06-1996
		HU 75039 A	28-03-1997
		IL 107533 A	26-01-1999
		JP 7165508 A	27-06-1995
		NZ 250170 A	22-08-1997
		NZ 280487 A	26-02-1998
		JP 6199763 A	19-07-1994
		PL 301144 A	30-05-1994
		SI 9300607 A	30-06-1994
		TR 28873 A	04-08-1997
		TR 28858 A	06-08-1997
		TR 28830 A	23-09-1996
		ZA 9308613 A	24-05-1994
WO 9726250 A	24-07-1997	AU 1699097 A	11-08-1997
		CA 2242877 A	24-07-1997
		EP 0880511 A	02-12-1998
		US 5952306 A	14-09-1999
WO 9414775 A	07-07-1994	EP 0677043 A	18-10-1995
		JP 8505846 T	25-06-1996
		US 5726192 A	10-03-1998
WO 9105562 A	02-05-1991	US 5051405 A	24-09-1991
		AU 6883791 A	16-05-1991

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.